

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lito 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 300 mg litiumkarbonaattia, vastaten 56 mg litiumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: risiiniöljy

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai melkein valkoinen, kaksoiskupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, Ø 9 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania- ja masennusvaiheiden ennaltaehkäisy ja hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Alkuannos on 2–3 tablettia iltaisin tai jaettuna kahteen vuorokausiannokseen. Ylläpito-hoidossa tulisi pyrkiä yhteen vuorokausiannokseen. Terapeuttinen annos on yksilöllinen ja määräytyy seerumin litiumtason mukaan. Litiumin terapeuttinen pitoisuus seerumissa on 0,6–1,2 mmol/l (12 tunnin paastonäyte). Usein riittävä seerumipitoisuus on 0,5–0,9 mmol/l. Seerumin litiumpitoisuus on syytä määrittää viikoittain ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Ylläpito-hoidon aikana seerumin litiumtasot määritetään 2–6 kuukauden välein.

4.3 Vasta-aiheet

- Munuaisten toimintahäiriöt
- Sydämen vajaatoiminta tai vaikea muu sydänsairaus
- Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt
- Raskaus ja imetys
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Litiumin käyttö tulisi keskeyttää, jos potilaalla on korkea kuume, hän oksentelee, aloittaa diureettihoitoa, siirtyy vähäsuolaiseen ravintoon sekä hyvissä ajoin ennen suuria leikkauksia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan terveydentila on tutkittava tarkoin ennen litiumhoidon aloittamista. Munuaisten toimintakokeet, kreatiniini, PLV, EKG, TSH, ihottumat ja potilaan paino tulee kontrolloida. Litiumin ylläpito-hoidon aikana munuaisten ja kilpirauhasen toimintaa seurataan 6–12 kuukauden välein. Jos

munuaisten toiminnassa tapahtuu äkillisiä muutoksia, lääkehoidon jatkaminen tulee arvioida uudelleen. Jos seerumin kreatiniiniarvo kohoaa, litiumhoito on yleensä lopetettava.

Potilaan kliinistä tilaa ja seerumin litiumkonsentraatioita tulee seurata säännöllisesti hoidon aikana, sillä litiumin terapeuttinen alue on varsin kapea. Lisäksi terapeuttiset vaikutukset ja useimmat haittavaikutukset korreloivat seerumin litiumpitoisuuksiin.

Potilasta tulee neuvoa varomaan dehydraatiota ja ilmoittamaan polyuriasta, pitkittyneestä oksentelusta, ripulista tai kuumeilusta hoitavalle lääkärille. Normaali vuorokautinen nesteiden (2,5–3 l/vrk) ja natriumin saanti tulee ylläpitää ja näiden saantia tulee lisätä kuumeilun, oksentelun tai ripulin aikana. Kuumeisen infektion, kovan hikoilun tai ripulin yhteydessä litiumhoito tulisi keskeyttää.

Avohoitopotilaita ja heidän läheisiään tulee neuvoa tarkkailemaan litiummyrkytyksen oireita ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla esiintyy lihaskouristuksia, vapinaa, lievää ataksiaa, sekavuutta, lihasheikkoutta, ripulia tai oksentelua. Potilaita tulee myös varoittaa mahdollisista vaikutuksista ajokykyyn.

Sydän- ja verisuoni- sekä munuaissairauksia sairastavien potilaiden kohdalla on suositeltavaa konsultoida sisätautilääkärinä ennen hoidon aloittamista. Litiumia ei tulisi määrätä potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuoni- tai munuaissairaus, elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriötä tai jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, synnynnäinen tai suvussa esiintynyt pitkä QT-syndrooma tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa. Elektrolyyttihäiriöt (hypokalemia ja hypomagnesemia) lisäävät pahanlaatuisten rytmihäiriöiden vaaraa ja ne tulisi korjata ennen litiumhoidon aloitusta ja myös hoidon aikana (ks. myös kohta 4.5).

Litiumhoito voi tuoda esiin Brugadan oireyhtymälle tyypillisiä arytmogeenisiä EKG-muutoksia. Litiumin käyttöä on harkittava tarkoin ja hoitolinjoista on konsultoitava kardiologia, jos potilaalla on Brugadan oireyhtymä tai epäilyä oireyhtymästä. Mikäli litiumhoidon aikana ilmenee Brugadan oireyhtymään viittaavia EKG-muutoksia, on harkittava litiumhoidon lopettamista.

Munuaiskasvaimet: Tapauksia munuaisten mikrokystista, onkosytoomista ja kokoojaputken karsinoomista (ks. kohta 4.8) on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka ovat käyttäneet litiumia yli 10 vuotta.

Iäkkäiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, sillä he ovat alttiita litiumin haittavaikutuksille jo tavallisilla hoitopitoisuuksilla. Koska munuaistoiminta iän myötä usein heikentyy, litiummyrkytyksen riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurentunut.

Serotoniinioireyhtymä

Litiumin ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), trisyklisten masennuslääkkeiden tai tiettyjen opioidien (esim. buprenorfiini), samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaiden hoito on suoritettava erikoislääkärin valvonnassa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiatsididiureetit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa ja ovat joissain tapauksissa nostaneet seerumin litiumpitoisuuden toksiselle tasolle. Käytettäessä tiatsididiureetteja litiumannosta tulee pienentää noin 50 % ja seerumin litiumpitoisuutta tulee tarkkailla. Myös muut natriumineritystä lisäävät diureetit (furosemiidi, spironolaktoni) voivat pienentää litiumin puhdistumaa. Amiloridilla ei näyttäisi olevan vaikutusta litiumin farmakokinetiikkaan.

Asetatsoliamidin on raportoitu sekä nostavan että alentavan litiumin pitoisuuksia plasmassa.

Eräät tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien COX-2-salpaajat, voivat pienentää litiumin puhdistumaa. Erityisesti indometasiini, mutta myös mefenaamihappo, fenyylilibutatsoni, piroksikaami, naprokseeni ja ibuprofeeni voivat nostaa seerumin litiumpitoisuutta 30–60 % ja aiheuttaa toksisia vaikutuksia. Sulindaakin ja asetyylisalisyylihapon vaikutukset ovat ilmeisesti vähäisempiä. Seerumin litiumkonsentraatiota ja mahdollisia toksisuuteen liittyviä oireita tulee tarkkailla käytettäessä näitä tulehduskipulääkkeitä yhdessä litiumin kanssa.

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiummyrkytyksiä on havaittu yhtäaikaisten litiumin ja ACE-estäjien (kuten kaptopriili, enalapriili ja lisinopriili) ja metyyliidopan käytön yhteydessä. Hyvin harvinaisia tapauksia on raportoitu angiotensiini II-antagonistien (kuten kandesartaanin, losartaanin ja valsartaanin) käytön yhteydessä. Litiumia ja em. lääkkeitä tulisi käyttää varoen yhdessä. Jos näiden lääkkeiden yhteiskäyttö kuitenkin on välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava.

Litiumin yhteiskäytössä muiden QT-aikaa pidentävien sekä elektrolyytihäiriöitä aiheuttavien lääkkeiden kanssa tulee noudattaa varovaisuutta, koska yhteiskäyttö voi lisätä pahanlaatuisten rytmihäiriöiden vaaraa.

Antipsykoottien ja litiumin yhteiskäyttö voi aiheuttaa neurologisia haittavaikutuksia (esim. maligni neuroleptisyndrooma).

Karbamatsepiini sekä fenytoiini voivat lisätä litiumin neurologisia haittavaikutuksia. Toisaalta karbamatsepiinin tai valproaatin yhdistäminen litiumhoitoon voi olla tarpeen vaikeahoitoisissa tapauksissa.

Litiumia on käytettävä varoen, jos sen kanssa käytetään samaan aikaan muita serotonergisiä lääkevalmisteita, kuten MAO:n estäjiä, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI), trisyklisiä masennuslääkkeitä tai tiettyjä opioideja (esim. buprenorfiini); näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

Klonidiinin teho voi heikentyä litiumhoidon aikana.

Diltiatseemin tai verapamiilin käyttö litiumhoidon aikana voi lisätä litiumin neurotoksisuutta.

Jodin ja litiumin yhteiskäyttö voi voimistaa molempien hypotyreoottista vaikutusta.

Teofylliini ja aminofylliini voivat pienentää seerumin litiumpitoisuutta lisäämällä litiumin poistumista munuaisten kautta.

Empagliflotsiini ja dapagliflotsiini voivat alentaa litiumin pitoisuutta seerumissa.

Koska natriumtasapaino vaikuttaa litiumin eritykseen, ravinnon tasainen suolamäärä on tärkeää. Litiumin puhdistuma voi suurentua, jos natriumin saanti lisääntyy tai vastaavasti pienentyä, jos natriumin saanti vähenee. Muutokset puhdistumassa voivat olla jopa 30–50 %.

Metronidatsoli ja tetrasykliini saattavat nostaa seerumin litiumpitoisuuksia ja aiheuttaa toksisia oireita.

Baklofeeni on litiumin kanssa yhdessä käytettynä aiheuttanut hyperkinesiaa sekä tardiivia dyskinesiaa.

Litium vaikuttaa opiaattien aiheuttamaan euforiaan ja vähentää niiden analgeettista vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hiiressä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa litium on lisännyt suolakihalkioiden esiintyvyyttä. Rotilla, kaneilla ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa litium ei kuitenkaan ole osoittautunut teratogeeniseksi. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana käytettynä litium voi lisätä synnynnäisten sydänvaurioiden riskiä. Raskauden aikainen litiumin käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle myös struuman, keskushermostolamaa, hypotoniaa tai sydämen sivuääniä. Litiumia ei tule käyttää raskauden aikana.

Litium erittyy rintamaitoon. Rintamaidon litiumpitoisuus on noin 33–50 % seerumin pitoisuudesta. Koska litium voi aiheuttaa imeväiselle haittavaikutuksia, litiumia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Litium yksinään ei yleensä haittaa suorituskkyä liikenteessä ja muissa erityistä tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, kunnes lääkkeen yksilöllinen vaikutus on selvinnyt.

4.8 Haittavaikutukset

Litiumin käyttö aiheuttaa tavallisimmin keskushermosto-, ruuansulatuskanava- ja munuaisperäisiä haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat useimmiten suhteessa seerumin litiumpitoisuuteen ja niiden esiintyvyys lisääntyy litiumpitoisuuksien noustessa yli tason 1–1,3 mmol/l. Keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia on kuitenkin esiintynyt jo tätä pienemmillä litiumpitoisuuksilla (< 1,0 mmol/l) erityisesti lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Palautuva leukosytoosi (fB-Leuk 10,0–15,0 x 10 ⁹ /l)			Erytrosytoosi, trombosytoosi	Aplastinen anemia	
Umpieritys		Hypotyreoosi ⁶⁾ ,		Hyperthyreoosi,		

		struuma ⁷⁾		eksoftalmos, lievä, oireeton primaarinen hyperparatyreoosi ⁸⁾		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Ohimenevä hyperglykemia, laihtuminen, liiallinen painonnousu	Hyperkalsemia	
Psyykkiset häiriöt				Orgaanisen aivo-oireyhtymän paheneminen		
Hermosto	Ataksia, käsien hienojakoinen vapina, lihasheikkous ¹⁾	Päänsärky, muistihäiriöt, puhevaikeudet, sekavuus, keskittymisvaikeudet, kohonnut lihasärtyvyys, nykyinä, tooniset liikkeet, kiihtyneet jänneheijasteet	Pyörtyily, hammasrattastyypinen lihasjäykkyys	Huimaus, uneliaisuus, epileptiset kohtaukset, tajunnan tason aleneminen, tajunnanmenetys, rauhattomuus, akuutti dystonia, nystagmus, virtsan ja ulosteiden pidätyskyvyn heikkeneminen, staasipapilli ilman viitteitä kallon sisäisestä paineesta, ihon tunnottomuus	<i>Pseudotumor cerebri, myasthenia gravis, parkinsonismi</i>	
Silmät			Akkomodaatiohäiriöt			
Sydän				Eteis- ja kammiope- räiset sydämen rytmihäiriöt (kuten sinus bradykardia ja niistä aiheutuva tajunnanmenetys), johtumishäiriöt (kuten		

				AV- katkokset), QT-ajan pidentyminen		
Verisuonisto				Raynaud'n oireyhtymä ⁹⁾		
Ruuan sulatus- elimistö	Pahoinvointi, suun kuivuminen ³⁾ , anoreksia, ripuli, oksentelu, vatsakivut ^{2), 4)}		Makuhäiriö, lisääntynyt syljeneritys			
Iho ja ihon- alainen kudos		Aknetyyppi- nen ihottuma, follikuliitti		Kutiseva makulopapu- laarinen ihottuma, kaljuuntumi- nen, hiusten kuivuus ja ohentuminen, ihon kuivuus ja haavaumat, hilseilevä ja <i>lupus erythematosus</i> -tyyppinen ihottuma, psoriasiksen paheneminen		Likenoidi lääkereaktio
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Diabetes insipidus</i> ⁵⁾ , joka ilmenee polyuriaa ja polydipsiana			Epäspesifinen nefroneiden atrofia, albuminuria, glukosuria	Munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä, munuaisvau- riot	Mikrokystat, onkosytooma ja kokoojaput- ken karsinooma (pitkäaikai- sessa hoidossa) (ks. kohta 4.4).
Sukupuolieli- met ja rinnat					Seksuaalitoi- minnan häiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, janontunne ³⁾			Lievä nilkkojen ja ranteiden turvotus		
Tutkimukset	EKG- muutoksista esiintyy hyvänlaatuista , palautuvaa T-aallon mataltumista	T-aallon isoelektrisyys ja inversio				

1) Keskushermostoperäisten ja neuromuskulaaristen haittavaikutuksien esiintyvyys vähenee usein

- hoitoa jatkettaessa.
- 2) Pahoinvointi, anoreksia, ripuli, oksentelu ja vatsakivut lievittyvät useimmiten hoitoa jatkettaessa.
 - 3) Suun kuivumista ja janontunnetta, jotka liittyvät litiumin aiheuttamaan polyuriaan, esiintyy 20–50 %:lla potilaista.
 - 4) Gastrointestinaalisten haittavaikutusten esiintyvyys lisääntyy seerumin litiumpitoisuuksien saavuttaessa huippunsa. Näitä haittavaikutuksia voidaan siten lievittää nauttimalla lääke ruuan kera.
 - 5) *Diabetes insipidus* esiintyy hoidon alkuvaiheessa 30–50 %:lla ja 1–2 vuoden litiumhoidon jälkeen 10–25 %:lla potilaista.
 - 6) Terapeuttisilla pitoisuuksilla litium aiheuttaa kliinisesti selkeän hypotyreoosin noin 1–4 %:lle hoidetuista potilaista. Nämä potilaat saattavat tarvita tyroksiinihoitoa.
 - 7) Noin 5 %:lle litiumhoito aiheuttaa struuman.
 - 8) Hyperparatyreoosi perin harvoin jatkuu litiumhoidon lopettamisen jälkeen.
 - 9) Raynaud'n oireyhtymää on esiintynyt harvoissa tapauksissa yhden vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Seerumin litiumpitoisuus on karkea litiummyrkytyksen mittari; 1,5–2,5 mmol/l pitoisuudet viittaavat lievään tai keskivaikeaan myrkytykseen; 2,5–3,5 mmol/l vaikeaan myrkytykseen ja 3,5 mmol/l ylittävät litiumpitoisuudet voivat olla letaaleja. Litiummyrkytyksen oireita ovat uneliaisuus, karkea raajojen vapina, lihasheikkous, ataksia, kouristukset, epileptiset kohtaukset, tajuttomuus, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Lisäksi voi esiintyä T-aallon muutoksia, hypotensiota, rytmihäiriöitä, oliguriaa tai anuriaa. Litiummyrkytyksen kliininen kulku on vaihtelevaa ja potilailla voi esiintyä mitä tahansa edellä mainituista oireista. Oireet voivat olla asymmetrisiä ja tilan voi tällöin sekoittaa aivohalvaukseen. Litiummyrkytys voi aiheuttaa pysyviä keskushermosto- ja munuaisvaurioita.

Myös kohtalaisen vaikea litiummyrkytys on hoidettava sairaalassa. Koska litiumille ei ole spesifistä antidoottia, myrkytyksen hoito on lähinnä elintoimintoja tukevaa. Yliannostuksen hoitona on mahdollisimman pikainen mahahuuhtelu ja lääkehiilen anto. Lääkehiili sitoo litiumia suhteellisen huonosti, mutta natriumpolystyreenisulfonaatista (Resonium-A®) voi olla hyötyä litiumia sitovana aineena. Hengityksen, verenkierron, diureesin sekä elektrolyytti- ja nestetasapainon seuranta ovat keskeisiä. Hemodialyysin aloittaminen on tarpeen, jos potilaan seerumin litiumpitoisuus on yli 3,0 mmol/l, jos potilas on huonokuntoinen ja pitoisuus on yli 2,5 mmol/l tai jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. On huomattava, että seerumin litiumpitoisuudet voivat nousta uudelleen 5–8 tunnin kuluttua hemodialyysistä lääkkeen uudelleen jakaantumisen seurauksena. Peritoneaalidialyysiä voidaan myös käyttää, jos hemodialyysi ei ole mahdollista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, Litium, ATC-koodi: N05AN01.

Litium on kevyin alkalimetalli, monovalenttinen kationi ja käyttäytyy siten elimistössä paljolti natriumin ja kaliumin tavoin. Terapeuttisilla litiumpitoisuuksilla ei ole mainittavia vaikutuksia normaaliin henkilöön. Se ei ole sedatiivinen eikä sillä ole euforisoivaa vaikutusta. Vaikka litiumin psyykkisiä vaikutusmekanismeja ei tunneta, hypoteeseja vaikutuksista solukalvojen natrium-, kalium- ja magnesiumionitasapainoon sekä erityisesti vaikutuksista inositolifosfolipidien kiertoon solukalvossa on esitetty. Litium estää inositolifosfaatin (toisiohäpetti) vaihduntaa hyperaktiivisessa solussa, mikä vähentää fosfatidyyli-inositidien ja solun reaktiivisuutta. Tällöin solun vasteet indoliamiineille (esim. serotoniini), dopamiinille ja noradrenaliinille heikkenevät. Näillä keskushermoston välittäjäaineilla on mitä ilmeisimmin keskeinen rooli manian ja depression patogeneesissa. Litium aiheuttaa muutoksia myös serotoniinin ja katekoliamiinien synteesissä, varastoinnissa, vapautumisessa ja takaisinotossa, jolloin niiden metabolia muuttuu. Lisäksi litium estää adenyylaattisyklaasia ja vähentää siten syklisen adenyylimonofosfaatin (AMP) pitoisuutta solun sisällä.

5.2 Farmakokineetiikka

Litiumkarbonaatti imeytyy suolesta hyvin ja nopeasti eikä ruokailu vaikuta sen biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–3 tunnin kuluessa. Litium jakautuu elimistön kaikkiin kudoksiin, mutta pitoisuudet kilpirauhasessa, luussa ja aivoissa voivat olla 50 % samanaikaisia seerumin pitoisuuksia korkeampia. Litiumin jakaantumistilavuus on 0,7–1,0 l/kg. Litium ei sitoudu plasmaproteiineihin. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia, litiumin kerta-annoksen jakautumisvaiheen puoliintumisaika on 0,8–1,2 h ja eliminaatiovaiheen puoliintumisaika 20–27 h. Yli vuoden ajan litiumia käyttäneillä potilailla eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on raportoitu olevan 2,4 vrk. Vanhuksilla ja potilailla, joiden munuaisten toiminta on vajaavaista, puoliintumisaikat voivat nousta 36–50 tuntiin. Litium ei metaboloitu, ja se erittyy lähes täydellisesti (95–99 %) virtsaan. Vähäisiä määriä erittyy myös hiekeen, sylkeen ja ulosteisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyissä kokeissa litium on aiheuttanut histopatologisia muutoksia nefroneissa sekä kilpirauhasen suurentumista. Suuret litiumkonsentraatiot ovat teratogeenisiä. Litiumin LD₅₀ hiirellä on 1190 mg/kg. Viimeaikaisissa eläinkokeissa ei ole tullut merkittävää uutta tutkimustietoa litiumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Maissitärkkelys

Agar

Talkki

Perunatärkkelys

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Steariinihappo

Selluloosa-asetaatiftalaatti

Makrogolit

Sorbitaaniolaatti

Risiiniöljy (neitsytöljy)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7282

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. elokuuta 1976
Viimeisen uudistamisen päivämäärä: 11. elokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lito 300 mg tablett, filmdragerad.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 300 mg litiumkarbonat, motsvarande 56 mg litium.

Hjälpämne med känd effekt: risinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Vit eller nästan vit, bikonvex, filmdragerad tablett med brytskåra, Ø 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling mot maniska och depressiva perioder vid bipolär sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Initial dos är 2–3 tabletter på kvällen eller uppdelat på två dygnsdoser. Vid underhållsbehandling ska en enda dygnsdos eftersträvas. Den terapeutiska dosen är individuell och bestäms av litiumnivån i serum. Den terapeutiska koncentrationen av litium i serum är 0,6–1,2 mmol/l (12 timmars fasteprov). Ofta är 0,5–0,9 mmol/l tillräckligt i serum. Litiumkoncentrationen i serum bör bestämmas varje vecka under de första behandlingsveckorna. Vid underhållsbehandling bestäms litiumnivåerna i serum med 2–6 månaders mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

- Dysfunktion i njurarna
- Hjärtinsufficiens eller annan svår hjärtsjukdom
- Rubbningar i elektrolyt- och vätskebalansen
- Graviditet och amning
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling med litium ska avbrytas vid hög feber, kräkningar, initiering av diuretikabehandling, övergång till saltfattig kost och i god tid före stora operationer.

4.4 Varningar och försiktighet

Patientens medicinska tillstånd ska undersökas noggrant innan litiumbehandling inleds. Njurfunktions tester, kreatinin, urinprov, EKG, TSH, utslag och patientens vikt ska kontrolleras. Vid underhållsbehandling med litium ska njur- och sköldkörtelfunktionen övervakas med 6–12 månaders mellanrum. Vid plötsliga förändringar i njurfunktionen ska fortsatt behandling omprövas. Om

kreatininvärdet i serum stiger ska behandling med litium i regel avbrytas.

Patientens kliniska status och litiumkoncentrationer i serum ska övervakas regelbundet under behandlingen eftersom litium har ett relativt smalt terapeutiskt fönster. Dessutom korrelerar terapeutiska effekter och de flesta biverkningarna med litiumkoncentrationerna i serum.

Patienterna ska rådas att undvika dehydrering och rapportera polyuri, långvariga kräkningar, diarré eller feber till den behandlande läkaren. Normalt dagligt intag av vätskor (2,5–3 l/dygn) och natrium ska uppehållas och ökas under feber, kräkningar eller diarré. Vid feberinfektion, kraftig svettning eller diarré bör behandling med litium avbrytas.

Öppenvårdspatienter och deras anhöriga ska rådas att övervaka tecken och symtom på litiumförgiftning och att kontakta läkare om muskelkramp, tremor, mild ataxi, förvirring, muskelsvaghet, diarré eller kräkningar uppkommer. Patienterna ska också varnas för potentiella effekter på körförmågan.

Hos patienter med hjärt- och kärl- samt njursjukdom är det lämpligt att konsultera en specialist i invärtesmedicin innan behandlingen påbörjas. Litium ska inte förskrivas till patienter som har en svår hjärt- och kärl- eller njursjukdom, rubbningar i elektrolyt- och vätskebalansen eller står på en saltfattig diet. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med signifikant bradykardi, medfött eller långvarigt QT-syndrom i släkten eller andra samtidiga läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet. Elektrolytrubbningar (hypokalemi och hypomagnesemi) ökar risken för maligna arytmier och bör korrigeras före och även under behandling med litium (se även avsnitt 4.5).

Litiumbehandling kan inducera arytmogena EKG-förändringar typiska för Brugadas syndrom. Användning av litium ska övervägas noga och kardiolog konsulteras avseende behandlingslinjer hos patienter som har eller misstänks ha Brugadas syndrom. Om EKG-förändringar som tyder på Brugadas syndrom förekommer under litiumbehandling, ska avbrytande av litiumbehandling övervägas.

Njurtumörer: Fall av mikrocystor, onkocytom och renala samlingsrörskarcinom (se avsnitt 4.8) har rapporterats hos patienter som har svårt nedsatt njurfunktion som fått litium under mer än 10 år.

Vid behandling av äldre patienter ska försiktighet iaktas eftersom de tenderar att få biverkningar av litium redan vid normala terapeutiska koncentrationer. Eftersom njurfunktionen ofta avtar med åldern kan risken för litiumförgiftning hos äldre patienter vara ökad.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av litium och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåteruptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel eller vissa opioider (t.ex. buprenorfin) kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökning.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad.

Pediatrik population

Behandling av barn under 12 år ska genomföras under övervakning av specialistläkare.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller ricinolja, som kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tiaziddiuretika minskar renal clearance av litium och har i vissa fall höjt litiumkoncentrationen i serum till toxisk nivå. Vid användning av tiaziddiuretika ska litiumdosen minskas med cirka 50 % och litiumkoncentrationen i serum övervakas. Även andra diuretika som ökar natriumutsöndringen (furosemid, spironolakton) kan minska litiumclearance. Amilorid förefaller inte påverka farmakokinetiken för litium.

Det har rapporterats att acetazolamid både ökar och minskar koncentrationerna av litium i plasma.

Vissa NSAID, inklusive COX-2-hämmare, kan minska litiumclearance. Speciellt indometacin, men också mefenamsyra, fenylbutazon, piroxicam, naproxen och ibuprofen kan öka serumnivåerna med 30–60 % och orsaka toxiska effekter. Effekterna av sulindak och acetylsalicylsyra är sannolikt mindre. Litiumkoncentrationen i serum och möjliga tecken på toxicitet ska observeras vid användning av dessa NSAID i kombination med litium.

Reversibla ökning av litiumkoncentrationer i serum och litiumtoxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare (såsom kaptopril, enalapril och lisinopril) och metyldopa. Mycket sällsynta fall har rapporterats vid användning av angiotensin II-antagonister (såsom kandesartan, losartan och valsartan). Litium och dessa läkemedel bör användas med försiktighet tillsammans. Om samtidigt användning av dessa läkemedel är nödvändig ska litiumkoncentrationerna i serum övervakas.

Försiktighet ska iaktas vid användning av litium tillsammans med andra QT-förlängande läkemedel och läkemedel som orsakar elektrolytstörningar eftersom samtidig användning kan öka risken för maligna arytmier.

Samtidig användning av antipsykotika och litium kan orsaka neurologiska biverkningar (t.ex. malignt neuroleptikasyndrom).

Karbamazepin och fenytoin kan öka de neurologiska biverkningarna av litium. Å andra sidan kan kombination av karbamazepin eller valproat med litiumbehandling vara nödvändig i svårbehandlade fall.

Litium ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva eller vissa opioider (t.ex. buprenorfin), eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4.).

Effekten av klonidin kan minska under litiumbehandling.

Användning av diltiazem eller verapamil under behandling med litium kan öka neurotoxiciteten av litium.

Samtidig användning av jod och litium kan förstärka den hypotyretiska effekten av båda.

Teofyllin och aminofyllin kan minska litiumkoncentrationen i serum genom ökad renal eliminering av litium.

Empagliflozin och dapagliflozin kan minska litiumkoncentrationen i serum.

Eftersom natriumbalansen påverkar litiumutsöndringen är det viktigt med balanserad saltmängd i kosten. Litiumclearance kan öka om natriumintaget ökar eller på motsvarande sätt minska om

natriumintaget minskar. Förändringarna i clearance kan uppgå till 30–50 %.

Metronidazol och tetracyklin kan öka litiumkoncentrationerna i serum och orsaka toxiska symtom.

Användning av baklofen i kombination med litium har orsakat hyperkinesi och tardiv dyskinesi.

Litium påverkar euforin som orsakas av opiater och minskar deras smärtstillande effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I reproduktionsstudier på möss har litium ökat förekomsten av gomspalt. I studier på råttor, kaniner och apor har litium emellertid inte visat sig vara teratogent. Litium kan vid användning under första trimestern öka risken för medfödda hjärtskador. Användning av litium under graviditet kan också orsaka struma, CNS-depression, hypotoni eller biljud från hjärtat hos nyfödda. Litium får inte användas under graviditet.

Litium utsöndras i bröstmjölk. Litiumkoncentrationen i bröstmjölk är cirka 33–50 % av koncentrationen i serum. Eftersom litium kan orsaka biverkningar hos spädbarn får litium inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Litium ensamt påverkar vanligtvis inte prestationsförmågan i trafiken och andra uppgifter som kräver särskild uppmärksamhet. Det finns dock anledning att vara försiktig tills läkemedlets individuella effekt har klarnat.

4.8 Biverkningar

Användning litium orsakar oftast biverkningar på centrala nervsystemet, matsmältningskanalen och njurarna. Biverkningarna står oftast i proportion till litiumkoncentrationen i serum och frekvensen ökar när litiumkoncentrationerna stiger över 1–1,3 mmol/l. Biverkningar på centrala nervsystemet har dock förekommit redan vid lägre litiumkoncentrationer (< 1,0 mmol/l), särskilt hos barn och äldre.

Följande frekvenskategorier används:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Reversibel leukocytos (fB-Leuk $10,0\text{--}15,0 \times 10^9/l$)			Erytrocytos, trombocytos	Aplastisk anemi	
Endokrina systemet		Hypotyreos ⁶⁾ , struma ⁷⁾		Hypertyreos, exoftalmos, lindrig, asymtomatisk primär hyperparatyreos ⁸⁾		
Metabolism				Övergående	Hyperkalcemi	

och nutrition				hyperglykemi, viktminskning, överdriven viktökning		
Psykiska störningar				Förvärring av organiskt hjärnsyndrom		
Centrala och perifera nervsystemet	Ataxi, finvägig tremor i händerna, muskelsvaghet ¹⁾	Huvudvärk, minnesproblem, talsvårigheter, förvirring, koncentrationssvårigheter, ökad muskelirritabilitet, muskelryckningar, toniska rörelser, ökade senreflexer	Svimning, kugghjulstelhet	Yrsel, sömnhet, epileptiska anfall, sänkt medvetandegrad, medvetandeförlust, rastlöshet, akut dystoni, nystagmus, svårigheter att hålla urin och avföring, stasapill utan tecken på förhöjt intrakraniellt tryck, känselbortfall i huden	<i>Pseudotumor cerebri, myasthenia gravis, parkinsonism</i>	
Ögon			Ackomoderationsstörningar			
Hjärtat				Atrioventrikulära arytmier (såsom sinusbradykardi och relaterad medvetandeförlust), överledningsstörningar (såsom AV-block), förlängt QT-intervall		
Blodkärl				Raynauds syndrom ⁹⁾		
Mag-tarmkanalen	Illamående, muntorrhet ³⁾ , anorexi, diarré, kräkningar, buksmärtor ²⁾ . 4)		Smakförändringar, ökad salivutsöndring			

Hud och subkutan vävnad		Acneliknande utslag, follikulit		Kliande makulopapulärt utslag, skallighet, torrt och tunnare hår, torr och sårig hud, fjällande och <i>lupus erythematosus</i> liknande utslag, försämring av psoriasis		Likenoid läkemedelsreaktion
Njurar och urinvägar	<i>Diabetes insipidus</i> ⁵⁾ som yttrar sig som polyuri och polydipsi			Icke-specifik nefronatrofi, albuminuri, glukosuri	Nedsatt njurfunktion, nefrotiskt syndrom, njurskador	Mikrocystor, onkocytom och renal njurbäckencancer (vid långvarig behandling) (se avsnitt 4.4).
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Störningar i sexuella funktioner	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet, törst ³⁾			Lindrig svullnad i vrister och handleder		
Undersökningar	EKG-förändringar såsom godartad, reversibel sänkning av T-vågen.	Isoelektrisk och inverterad T-våg				

- 1) Förekomsten av CNS-relaterade och neuromuskulära biverkningar minskar ofta vid fortsatt behandling.
- 2) Illamående, anorexi, diarré, kräkningar och buksmärter lindras oftast vid fortsatt behandling.
- 3) Muntorrhet och törst som hör samman med litiumorsakad polyuri förekommer hos 20–50 % av patienterna.
- 4) Förekomsten av gastrointestinala biverkningar ökar när maximala litiumkoncentrationer nås i serum. Dessa biverkningar kan således lindras genom att ta läkemedlet med mat.
- 5) *Diabetes insipidus* uppträder i början av behandlingen hos 30–50 % och efter 1–2 års behandling med litium hos 10–25 % av patienterna.
- 6) Vid terapeutiska koncentrationer orsakar litium kliniskt signifikant hypotyreos hos cirka 1–4 % av de behandlade patienterna. Dessa patienter kan behöva behandling med tyroxin.
- 7) Hos cirka 5 % orsakar behandling med litium struma.
- 8) Hyperparatyreos fortsätter ytterst sällan efter avslutad behandling med litium.

- 9) Raynauds syndrom har förekommit i sällsynta fall inom ett dygn efter inledd behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Litiumkoncentrationen i serum är ett grovt mått på litiumförgiftning; koncentrationer på 1,5–2,5 mmol/l tyder på lindrig till måttlig förgiftning; 2,5–3,5 mmol/l på svår förgiftning och litiumkoncentrationer över 3,5 mmol/l kan vara letala. Symtom på litiumförgiftning inkluderar dåsighet, grovvågig tremor i extremiteterna, muskelsvaghet, ataxi, kramper, epileptiska anfall, medvetslöshet, illamående, kräkningar och diarré. Dessutom kan förändrad T-våg, hypotoni, arytmier, oliguri eller anuri förekomma. Det kliniska förloppet av litiumförgiftning är varierande och patienterna kan få vilka som helst av de ovanstående symtomen. Symtomen kan vara asymmetriska och tillståndet kan i så fall förväxlas med stroke. Litiumförgiftning kan orsaka bestående skador på centrala nervsystemet och njurarna.

Även måttligt svår litiumförgiftning behöver behandlas på sjukhus. Eftersom det inte finns någon specifik antidot mot litium, är behandlingen av förgiftning främst stödjande av vitala funktioner. Behandling av överdos involverar magsköljning och administrering av medicinskt kol så fort som möjligt. Medicinskt kol binder litium relativt dåligt, men natriumpolystyrensulfonat (Resonium A[®]) kan vara användbart som litiumbindande medel. Övervakning av andningen, cirkulationen, diuresen och elektrolyt- och vätskebalansen är viktig. Initiering av hemodialys är nödvändig om patientens litiumkoncentration i serum är över 3,0 mmol/l, om patienten är i dåligt skick och koncentrationen är över 2,5 mmol/l eller om patienten har nedsatt njurfunktion. Det bör observeras att litiumkoncentrationerna i serum kan öka på nytt 5–8 timmar efter hemodialys till följd av redistribution av läkemedlet. Peritoneal dialys kan även användas om hemodialys inte är möjlig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, Litium, ATC-kod: N05AN01.

Litium är den lättaste alkalimetallen, en monovalent katjon, och beter sig således till stor del som natrium och kalium i kroppen. Terapeutiska koncentrationer av litium har ingen märkbar effekt på en normal person. Det är inte sedativt och har ingen euforisk effekt. Trots att de psykiska verkningsmekanismerna hos litium är okända, har hypoteser om effekterna på natrium-, kalium- och magnesiumjonbalansen i cellmembranerna, och särskilt om cirkulationen av inositolfosfolipider i cellmembranet, framlagts. Litium blockerar utbytet av inositolfosfat (second messenger) i en hyperaktiv cell, vilket minskar reaktiviteten hos fosfatidylinositider och celler. Detta minskar cellulära reaktioner på indolaminer (t.ex. serotonin), dopamin och noradrenalin. Dessa signalsubstanser i centrala nervsystemet spelar uppenbarligen en central roll i patogenesen av mani och depression. Litium orsakar också förändringar i syntes, lagring, frisättning och återupptag av serotonin och katekolaminer, vilket förändrar deras metabolism. Dessutom hämmar litium adenylatcyklas och reducerar således intracellulära nivåer av cykliskt adenosinmonofosfat (AMP).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Litiumkarbonat absorberas väl och snabbt från tarmen och dess biotillgänglighet påverkas inte av mat. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,5–3 timmar. Litium distribueras till alla vävnader i kroppen, men koncentrationerna i sköldkörtel, ben och hjärna kan vara 50 % högre än de samtidiga koncentrationerna i serum. Distributionsvolymen för litium är 0,7–1,0 l/kg. Litium är inte bundet till plasmaproteiner. Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden för litium under distribution av en engångsdos 0,8–1,2 timmar och halveringstiden för eliminering 20–27 timmar. Halveringstiden för eliminering hos patienter som har använt litium under mer än ett år har rapporterats vara 2,4 dygn. Hos äldre och hos patienter med nedsatt njurfunktion kan halveringstiderna öka till 36–50 timmar. Litium metaboliseras inte och utsöndras nästan fullständigt (95–99 %) i urin. Små mängder utsöndras också i svett, saliv och avföring.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier på råttor har litium orsakat histopatologiska förändringar i nefronerna och förstoring av sköldkörteln. Höga koncentrationer av litium är teratogena. Litium LD₅₀ hos mus är 1 190 mg/kg. Nyligen genomförda djurstudier har inte gett några viktiga nya forskningsdata om litium.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse

Agar

Talk

Potatisstärkelse

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Stearinsyra

Cellulosaacetatftalat

Makrogoler

Sorbitanoleat

Ricinolja (jungfruolja)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, HDPE-skruvkork; 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7282

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 augusti 1976

Datum för den senaste förnyelsen: 11 augusti 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.6.2022